UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 - N°

ALTERATIONS JEJUNALES ET MALADIE DE DUHRING - BROCQ

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le ..... Septembre 1973

par

AMOURA Arezki

né le 8 Décembre 1947 à Akbou

MEMBRES DU JURY

M. F. G. MARILL, Professeur de Dermato-Syphiligraphie . . . . — Président

MM. P. COLONNA, Professeur de Maladies du Sang . . . . .
G. ILLOUL, Professeur de Gastro-Entérologie . . . . . — Juges
M. YSMAIL-DAHLOUK, Maître de Conférences Agrégé de Dermato-Vénérologie . . . . . .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547002_0023

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1973 - N°

ALTERATIONS JEJUNALES ET MALADIE DE DUHRING - BROCQ

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le ..... Septembre 1973

par

A M O U R A Arezki

né le 8 Décembre 1947 à Akbou

MEMBRES DU JURY

M. F. G. MARILL, Professeur de Dermato-Syphiligraphie . . . . — Président

MM. P. COLONNA, Professeur de Maladies du Sang . . . . . — Juges
G. ILLOUL, Professeur de Gastro-Entérologie . . . . . — Juges
M. YSMAIL-DAHLOUK, Maître de Conférences Agrégé de Dermato-Vénérologie . . . . . — Juges

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPROCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse :

- A LA MEMOIRE DE MON PERE,

- A MA MERE,

- A MA SOEUR.

- A MES NEVEUX ZOHAIR ET ZAKIA.

- A MON BEAU - FRERE.

- A TOUTE MA FAMILLE.

- A TOUS MES AMIS.

- A LA MEMOIRE DE MON AMI MEDJAHED MOURAD.

- A LA MEMOIRE DE NOTRE AMI ET CONFRERE MERABET SALIM.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur F.G. MARILL.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans la mise au point de notre travail inaugural.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur P. COLONNA

Qui nous a grandement honorés en acceptant de juger cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer ici notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur G. ILLOUL

Qui a bien voulu s'intéresser à ce travail. Nous l'en remercions vivement.

Nous n'avons pas eu l'honneur de travailler dans son service et nous le regrettons.

Monsieur le Professeur M. YSMAIL-DAHLOUK

Qui a consenti à juger ce travail.

Qu'il veuille bein accepter ici nos vifs remerciements.

- A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX.

- A MESSIEURS LES PROFESSEURS :

H. KLIOUA

P. ROCHE.

- A MONSIEUR LE DOCTEUR A. MALOUM.

- A TOUS MES CAMARADES DE PROMOTION.

- A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL.

A partir de 1966, différents auteurs, et tout particulièrement J. MARKS et S. SHUSTER et L. FRY, ont rapporté de nombreux cas dans lesquels la maladie de Dühring-Brocq s'adjoignait des altérations jéjunales. La découverte d'une telle association a été le résultat de recherches systématiques : en cette occurence en effet, les signes d'appel vers la sphère digestive, tels la diarrhée ou la stéatorrhée, sont relativement rares, encore qu'il advienne, comme l'bservent J. MARKS et S. SHUSTER (34), que la dermatose et l'affection intestinale apparaissent ensemble.

Ces faits sont d'un extrême intérêt.

Certes, dès le milieu du XVIII° siècle, W. HILLARY avait déjà décrit les atteintes cutanées qui se voient chez les sujets atteints de sprue tropicale. Et, comme le rappelait SOTER en 1969 (60), la peau paraît répondre sous des formes différentes et dans une certaine mesure aux déséquilibres nutritionnels. Mais les acquits actuels suggèrent une interprétation nouvelle. Depuis W. HILLARY jusqu'en 1963, il a été admis que la maladie intestinale est la cause des manifestations cutanées. Entre 1963 et 1967, avec les travaux de S. SHUSTER, s'est fait jour la notion de "dermatogenic enteropathy", c'est à dire celle de dermatose qui soit le facteur de la malabsorption.

Pour ce qui concerne la maladie de Dühring-Brocq, ces données récemment obtenues soulèvent des interprétations auxquelles il n'est pas, actuellement encore, possible de répondre avec certitude.

Certes J. MARKS et S. SHUSTER peuvent, dans un article qui traite des aspects dermatologiques des maladies de l'intestin grêle (34), remarquer que l'on est désormais conduit à mieux situer la dermatite herpétiforme dans les cadres nosologiques, et aussi à envisager les rapports existant entre elle et les affections intestinales. Mais l'on doit reconnaître que jusqu'à maintenant, des constatations contradictoires ne permettent pas d'être assuré que l'entéropathie est effet ou cause de la dermatose. Tout donne à penser cependant que les études poursuivies à ce sujet apporteront d'importants éclaircissements à la conception d'états relevant de deux secteurs en apparence aussi éloignés de la pathologie médicale.

Sur les conseils de notre Maître, M. le Professeur F.-G. MARIL, nous nous proposons de consacrer notre thèse inaugurale à l'analyse des travaux qui sont consacrés depuis ces dernières années à l'étude des altérations intestinales satellites de la maladie de Dühring-Procq. Nous classerons donc, après les avoir analysés, les faits relatés et, pour terminer, nous relèverons dans la littérature médicale certaines observations qui paraissent particulièrement démonstratives.

Aucune particularité de prédilection selon l'âge ou le sexe n'ayant été relevée ni signalée par les différents auteurs, deux notions doivent être énoncées dès le début de cette étude : celle de fréquence et celle de nécessité d'une recherche systématique.

La fréquence est élevée puisque l'on découvre des altérations jéjunales chez deux-tiers des malades atteints de dermatite herpétiforme.

La recherche doit être systématique en raison de la pauvreté des signes cliniques d'appel vers la sphère digestive. Ce qui fait dire à S. SHUSTER A.J. WATSON et J. MARKS (58) que la haute fréquence et la sévérité de l'entéropathie chez les malades atteints de dermatite herpétiforme imposent une investigation complète de l'intestin grêle chez tout malade porteur de cette dermatose. J.R. BROW et coll. vont même plus loin, puisqu'ils jugent que des études plus poussées montreraient que tous les malades atteints de dermatite herpétiforme sont porteurs d'une maladie coeliaque.

Les différents auteurs ont étudié les malades atteints de maladie de Dühring-Brocq, en fonction de la biopsie jéjunale et de l'évolution des lésions intestinales sous traitement, sans tenir compte de l'existence ou non de signes d'appel. La diarrhée, la stéatorrhée, la perte de poids quelquefois importante, isolée, signalée par certains auteurs, ainsi que l'anémie sont de bons éléments en faveur d'une lésion intestinale associée. Mais, la rareté de ces signes impose la biopsie jéjunale. C'est donc un examen capital qu'il faut pratiquer à l'occasion de toute dermatose bulleuse.

LA BIOPSIE JEJUNALE.

Nous allons décrire la méthode utilisée par R.MARKS (38) et rappeler la classification qu'il propose des différentes lésions qu'il a observées.

Les biopsies sont pratiquées à l'aide de la sonde de CROSBY, sous contrôle radiologique, au niveau de la première partie du jéjunum. Les biopsies sont immédiatement examinées au microscope de WATSON et photographiées avant d'être soumises à l'examen histologique. La classification des images fournies par le microscope disséquant est celle proposée par HOLMES HOURIHANE et BOOTH (1961). Les digitations et les images en forme de feuilles sont caractéristiques de la villosité d'une muqueuse jéjunale normale. Les circonvolutions, l'aspect en mosaïque et l'abrasion totale de la muqueuse sont considérées comme des stades évolutifs de la muqueuse jéjunale anormale.

La classification histologique est la suivante :

- muqueuse normale,
- atrophie villositaire partielle
- atrophie villositaire subtotale.

L'atrophie subtotale correspond à l'état de la muqueuse jéjunale au cours des entéropathies par sensibilité au gluten, non traitées.

L'atrophie partielle reproduit l'image de la muqueuse jéjunale au cours de la sprue tropicale et d'autres affections à l'occasion desquelles la villosité est aplatie et émoussée, avec de nombreuses cellules d'origine inflammatoire, certaines venant de la lamina propria et allant jusqu'à la couche épithéliale.

MARKS a en outre utilisé le terme d'atrophie villositaire partielle et localisée pour décrire l'état de villosité lorsque celle-ci est raccourcie en certains endroits et non sur toute son étendue, comme dans l'atrophie villositaire partielle, et quand il y a un excès de cellules inflammatoires dans la lamina propria et dans la couche épithéliale.

VAN de STAAK (61) a étudié, en se fondant sur des critères rigoureux, la structure de la muqueuse jéjunale chez 20 malades atteints de dermatite herpétiforme.

Il a pratiqué une biopsie cutanée dans la plupart des cas pour confirmer le diagnostic clinique.

Les biopsies muqueuses ont porté sur les 10 premiers centimètres du jéjunum à l'aide de la capsule de CROSBY.

Pour éviter une appréciation subjective des modifications de la muqueuse intestinale, l'auteur a fait un certain nombre de mesures objectives. Ces mesures étaient relatives à la surface des villosités, à la hauteur des cryptes et des villosités, à l'épaisseur de la muqueuse appréciée à partir de la muscularis mucosae jusqu'au sommet de la villosité, le rapport entre la hauteur de la villosité et son épaisseur, le rapport entre la hauteur de la crypte et l'épaisseur totale de la muqueuse.

Une partie de la pièce de biopsie a été projetée sur un plan horizontal au moyen d'un microprojecteur, ce qui a permis d'apprécier la surface de la villosité avec une partie de la muscularis mucosae.

Pour comparer les variations de ces différentes paramètres, dans une muqueuse normale, des mesures ont été pratiquées sur 26 prélèvements effectués sur des sujets sains et sur 5 provenant de malades atteints de stéatorhée idiopathique.

Quelles sont les constatations auxquelles ont été conduits les différents auteurs qui se sont adonnées à ces recherches ?

R. MARKS et coll., dans l'une de leurs études (38), trouvent 18 biopsies manifestement anormales sur les 26 malades explorés, soit 70 %. Les anomalies se répartissent comme suit :

- sur 13 prélèvements, atrophie villositaire partielle qui correspondrait à l'état d'une muqueuse jéjunale de malades atteints de sprue tropicale ;

- sur les 5 autres, atrophie subtotale sévère, correspondant à l'état de la muqueuse au cours des entéropathies par sensibilité au gluten non traitées ;

- quant aux 8 autres biopsies, elle permettaient de caractériser :

- dans 2 cas, une atrophie villositaire localisée ;

- dans 6, une muqueuse normale.

Il nous paraît important d'observer que l'auteur a comparé ces différentes anomalies à celles qui se voient à l'occasion de certaines maladies intestinales : il n'existe pas, en effet, d'anomalie jéjunale qui soit spécifique de la maladie de Dühring-Brocq.

L. FRY (16) classe ainsi les résultats qu'il a obtenus à l'occasion de l'exploration d'un lot de 13 malades, 12 présentant une dermatite herpétiforme et 1 une dermatose pustuleuse sous cornéenne. Un malade, et l'auteur ne précise pas lequel, n'a pas eu de biopsie.

- un 1er groupe comprend 4 malades présentant une muqueuse plate ou avec des circonvolutions ;

- un 2ème compte 5 sujets chez lesquels on relève sur les biopsies jéjunales : au microscope disséquant des images de dégitations ou en forme de feuille, donc des aspects normaux, et, à l'examen histologique, des anomalies ;

- un 3ème réunit 3 malades avec muqueuse normale à la fois au microscope disséquant et à l'examen histologique.

Ce travail fait apparaître une notion extrêmement intéressante, celle de la nécessité d'un examen à la fois macroscopique et histologique des biopsies. Il démontre que dans certains cas où la biopsie semble normale à la macroscopie, l'histologie permet de poser un diagnostic. Ainsi, toute biopsie apparemment normale à l'examen macroscopique nécessite un examen histologique à la recherche d'anomalies.

R. DUPUY, J. GUILAINE et coll. (9) font référence à un travail de MARKS, SHUSTER et WATSON. Ces auteurs ont trouvé 5 cas d'atrophie villositaire majeure sur 12 malades atteints de maladie de Dühring-Brocq. Pour eux, les anomalies rencontrées ressemblent à celles que l'on retrouve aucours de la stéatorrhée idiopathique non traitée. Et ils relèvent une certaine corrélation entre la sévérité de l'atteinte jéjunale et la découverte d'une stéatorrhée et d'une déficience en acide folique, puisqu'ils comptent 9 cas de déficit en acide folique, ainsi que 7 cas d'augmentation d'excrétion fécale des graisses.

Une étude histologique et histochimique approfondie de la muqueuse jéjunale chez 16 patients atteints de dermatoses généralisées (psoriasis, eczéma atopique, ichtyose, acrodermatite entéropathique) a été pratiquée en 1966 par FRY et SCHUSTER. Ils ont constaté diverses

altérations morphologiques et enzymologiques variables d'un cas à l'autre.

BROW et coll. (7), sur 15 hommes et 7 femmes, atteints de dermatite herpétiforme ont trouvé : sur 15 biopsies une muqueuse plate comme dans la sprue non traitée ; sur 6, des modifications comprises entre un aspect normal et un aplatissement total ; sur 1 seulement un aspect normal.

Pour déterminer le siège exact de l'atteinte intestinale, S. SHUSTER et coll. (58) ont comparé les biopsies muqueuses du bas jéjunum ou de l'iléon avec les biopsies du haut jéjunum chez 10 malades. Les anomalies étaient moins sévères à la partie inférieure chez 6 d'entre eux. Cette constatation suggère aux auteurs qu'il existe une cause diététique aux altérations instestinales.

L'analyse des différents travaux auxquels nous venons de nous référer conduit donc à poser que la biopsie jéjunale représente désormais un moyen d'exploration d'une importance capitale chez tout patient atteint de maladie de Dühring-Brocq et qu'il doit figurer dans le bilan de tout cas de dermatite polymorphe. Il doit devenir de pratique courante dans les milieux spécialisés. Aucun auteur du reste n'a signalé d'inconvénient ni d'incident majeur ou mineur en suite de la

manipulation de la sonde de CROSBY. Pour donner une notion de la facilité et de l'inocuité de cet emploi par un manipulateur expérimenté, nous ferons état d'un chiffre cité par BROW et coll. dans une publication à laquelle nous nous sommes référés ci-dessus (7) : ils ont pratiqué sans incident 425 biopsies intestinales sur 22 malades, et assez souvent 6 ou 8 dans une même séance sur la seule jonction duodéno-jéjunale.

Recherches paracliniques d'appoint au diagnostic

Ainsi, l'examen de prélèvements de la muqueuse jéjunale révèle avec une importante fréquence, chez les patients atteints de maladie de Dühring-Brocq, l'existence d'altérations des villosités. Mais les images pathologiques enrégistrées, outre qu'elles ne sont pas constantes, n'offrent aucun caractère de spécificité et se montrent d'une inégale importance d'un sujet à un autre : elles demeurent donc d'une interprétation difficile. Il serait en conséquence hasardeux de tenir la malabsorption intestinale pour démontrée sur la seule constatation d'une muqueuse jéjunale atrophique et diverses recherches paracliniques doivent être instituées en vue d'établir ce diagnostic, parmi lesquelles

deux occupent la première place : l'appréciation de l'excrétion des graisses fécales et le text de tolérance au D-Xylose.

Ce n'est que dans une minorité des cas que la stéatorrhée est évidente, c'est à dire que les selles, graisseuses, tachent le papier. Cependant, pour certains cliniciens, l'examen des selles revêt une importance capitale dans l'élaboration du diagnostic de malabsorption : les selles sont pâles, spumeuses, grasses ou acqueuses ; elles ont une odeur rance et flottent sur l'eau ; leur quantité journalière excède 200 grammes ; les graisses fécales représentent plus de 5 % du poids total des selles (49). Mais, pour disposer de données probantes, il est indispensable de pratiquer un dosage des graisses fécales.

Divers procédés de collecte des selles ont été proposés. Mais en général, on opère sur des selles de 72 heures chez des patients soumis à un régime normal. La méthode de dosage utilisée est celle de Van der KRAMER, HUININKER et WEYERS (38). Quelle que soit la technique appliquée, les résultats sont bien codifiés : la limite supérieure unanimement admise est celle de 5 grammes de graisses par nycthémère. Au-delà de cette limite, il y a malabsorption.

Il s'agit d'un examen de pratique facile et fournissant des indications probantes à condition de respecter certaines règles, à savoir :

- obtenir la copération du malade de façon à collecter effectivement toutes les selles émises par celui-ci durant la

période pendant laquelle on désire effectuer les dosages ;

- maintenir un régime alimentaire strictement normal, c'est à dire contenant une ration suffisante en glucides, en protides et surtout en lipides ;

- examiner les selles lorsqu'il y a diarrhée.

Sur 24 malades atteints de dermatite herpétiforme explorés par S. SHUSTER (58), alors que 17 d'entre eux étaient atteints d'anomalies importantes de la muqueuse jéjunale et que 4 seulement présentaient un état de malabsorption cliniquement évident, on caractérisait chez 6 une anomalie de l'excrétion des graisses. Sur 13 malades atteints de dermatite herpétiforme, L. FRY (16) rapporte 7 cas d'élévation du taux d'excrétion des graisses.

Le test de tolérance au D-Xylose consiste à faire ingérer au malade 5 grammes ou 25 grammes du produit. On dose ensuite le D-Xylose sanguin et urinaire au bout de 5 heures par la méthode de ROE et RICE (1948).

On considère que la limite inférieure du taux d'excrétion urinaire de D-Xylose est égale à 17 % de la dose ingérée, soit 4,25 grammes pour 25 grammes et 0,85 gramme pour 5 grammes. Un taux sanguin de 26 milligrammes pour 100 millilitres entre la première et la deuxième heure est tenu pour limite inférieure de la normale, aprés ingestion de 25 grammes de D-Xylose (38). Les taux sanguins sont estimés par la méthode de HASLEWOOD et STROOKLENI (38).

L'abaissement du taux urinaire de D-Xylose peut être dû soit à une altération jéjunale soit à une altération des fonctions rénales. Dans le prenier cas, le D-Xylose est insuffisamment absorbé, et on obtient des taux sanguins et urinaires bas. Lorsqu'il y a atteinte rénale, le taux urinaire est bas mais le taux sanguin est normal ou élevé quand l'intestin grêle est normal histologiquement et physiologiquement.

KENDRICK-DORAN (23) rapporte que sur 25 malades atteints de dermatoses généralisées, 11 présentaient des taux abaissés d'excrétion urinaire de D-Xylose. Il note aussi, sur 7 de ces 11 sujets, l'abaissement des tests de clearance à la créatinine. Il estime ne pouvoir rattacher cette diminution de l'excrétion urinaire de D-Xylose qu'à une insuffisance rénale. Il ne peut faire la part de l'atteinte intestinale étant donné qu'aucune biopsie jéjunale n'a été pratiquée. Il fait état dans son article de l'abaissement du taux d'excrétion urinaire du D-Xylose constaté par certains auteurs ; chez 5 malades atteints de dermatose chronique avec stéatorrhée (WELLS) ; chez 11 patients sur 70 atteints d'eczéma, avec taux sanguin normal à la deuxième heure, et biopsie jéjunale s'averant normale chez les 10 de ces 11 patients chez lesquels elle a été pratiquée (FRY et coll.).

A la lumière des résultats obtenus par L. FRY et coll. et par KENDRICK-DORAN et coll., il faut penser que la diminution du taux d'excrétion urinaire de D-Xylose chez les malades atteints de dermatoses généralisées serait due plutôt à une diminution des clearances rénales qu'à la malabsorption. Néanmoins tous les auteurs continuent d'utiliser ce test chez les malades présentants une entéropathie as-

sociée à la maladie de Dühring-Brocq. Mais, dans ce cas, ce test ne peut comporter de valeur que si les taux sanguins et urinaires sont concordants : ainsi, dans 4 cas de l'étude de R. MARKS (38), dans lesquels les taux sanguins et urinaires sont abaissés ; les 4 malades en cause, du reste, comptent parmi les plus gravement atteints.

A côté du dosage des graisses fécales et du test de tolérance au D-Xylose, les auteurs recourrent à une batterie de tests qui varient de l'un à l'autre et selon l'importance que chacun leur accorde.

L'étude du sang périphérique permet quelquefois de caractériser une anémie microcytaire hypochrome due à une carence en fer consécutive à l'altération villositaire. Mais, plus souvent, il s'agit d'une anémie macrocytaire par carence en acide folique. On a signalé dans quelque cas l'existence de cellules cibles.

Ces anomalies peuvent être rattachées à la malabsorption qu'entraîne la diminution de la surface villositaire au niveau des premiers centimètres du jéjunum où se fait l'absorption de la plus grande partie du fer et de l'acide folique apportés par l'alimentation. Cette carence est d'autant plus importante que la malabsorption n'est pas toujours évidente et que le diagnostic est fait quelquefois plusieurs années après le début de la maladie cutanée.

Certains auteurs effectuent des dosages de vitamines B 12, des folates.

Des ponctions biopsies de la moëlle osseuse révèlent quelquefois une mégaloblastose modérée ou discrète (11,40).

Le contrôle radiologique du transit baryté est pratiqué et R. MARKS (38) rapporte le cas d'un transit extrêmement ralenti, suggérant l'existence d'adhérences.

*

* *

En fonction des enseignements que fournissent ces différents examens complémentaires mais surtout l'étude des biopsies jéjunales, on retrouve dans toutes les publications une proportion identique, de l'ordre des deux tiers, d'association entre maladie de Dühring-Brocq et altération jéjunale quel qu'en soit le degré et quels que soient les signes d'appels de la sphère digestive. Et R. MARKS constate (38) : "Il est actuellement reconnu qu'il existe une faible corrélation entre les anomalies de la muqueuse jéjunale et la fonction de l'intestin comme elle est définie par les tests de laboratoire courants. Nos résultats aussi montrent ce manque de corrélation entre la structure et la fonction. Parmi les 18 patients qui présentaient une muqueuse jéjunale anor-

male, seulement six accusent une élévation du taux d'excrétion fécale des graisses. Il en résulte que les anomalies fonctionnelles du grêle ne dépendent pas nécessairement d'une altération morphologique facilement décelable et que les altérations morphologiques évidentes peuvent ne provoquer qu'un déficit fonctionnel minime".

ESSAI D'INTERPRETATION

Ainsi, les différents travaux menés sur ce point durant ces dernières années s'accordent à établir que grâce à la biopsie jéjunale, l'on caractérise chez les malades atteints de dermatite herpétiforme, dans la proportion sensiblement des deux-tiers des cas, une atrophie de la muqueuse jéjunale qui s'accompagne d'une série de troubles métaboliques, d'ordre intestinal et sanguin.

Mais, si l'accord s'établit sur le fait, de grandes divergences de vue séparent les auteurs dans leurs tentatives d'interprétation.

La plupart des auteurs acceptent l'hypothèse d'une intolérance au gluten (58). Mais en opposition, pour certains, la malabsorption étant incomplète, il est rare de pouvoir l'identifier à une intolérance au gluten. D'autres invoquent une intolérance au lait, comparable à celle que l'on voit dans certaines sprues nostras ne réagissant pas

au régime sans gluten.

Selon CRAMER (1962), l'atrophie est due à un blocage dans la maturation des cellules cryptiques. Cette atrophie, comme nous l'avons consigné plus haut, ne saurait être tenue pour pathognomonique, car elle peut s'observer chez des patients atteints de dermatoses généralisées de longue durée (entéropathie dermatogénique de SCHUSTER et MARKS, 1965), et aussi d'autres affections générales.

P. P. SEAH, L. FRY et coll. (54) ont entrepris de vérifier l'éventualité d'un processus immunologique à l'origine des désordres jéjunaux. Les principaux examens qu'ils ont pratiqués sont représentés par des recherches d'anticorps : anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-estomac, anti-thyroïde, anti-mitochondries.

Les contrôles ont été établis sur 29 malades atteints de dermatite herpétiforme, 31 patients atteints de maladie coeliaque et 28 sujets sains. Les perturbations immunologiques générales sont plus importantes dans la dermatite herpétiforme que dans la maladie coeliaque.

Le facteur anti-nucléaire est augmenté chez les patients atteints de dermatite herpétiforme et peut refléter en gros la perturbation des fonctions immunologiques (54).

J. MARKS et coll. (33) ont essayé de mettre en évidence le

caractère familial des lésions intestinales en étudiant les familles de 29 malades atteints de dermatite herpétiforme. Parmi les 86 parents du 1er degré et l'unique parent du second degré, seuls 18 ont consenti à se faire faire une biopsie jéjunale. Les résultats qu'ils ont enrégistrés sont les suivants :

- 1 de ces parents présentait une muqueuse complètement plate,
- 6 une muqueuse avec prédominance de circonvolutions,
- 11 une muqueuse normale,
- parmi les 7 volontaires porteurs d'une anomalie de la muqueuse jéjunale, 6 avaient un syndrome coeliaque.

La découverte d'une muqueuse anormale chez 7 sujets sur 18 volontaires ayant un lien de parenté direct avec un malade atteint de dermatite herpétiforme est un chiffre supérieur à l'incidence de 8 % retrouvée dans la "dermatogenic enteropathy".

J. MARKS et coll. sont donc conduits à invoquer un facteur génétique à l'origine de l'entéropathie de la dermatite herpétiforme, comme dans certaines formes de syndrome coeliaque.

Mais la discussion la plus intéressante sans dout porte sur l'éventuelle relation, que suggèrent les effets des traitements institués, entre maladie de Dühring-Brocq et entéropathie. Une divergence, apparemment irréductible, sépare deux tendances :

- pour J. MARKS et S. SHUSTER, le rapport entre les deux états est indirect et le régime sans gluten n'améliore que l'atteinte intestinale (7, 30, 60) ;

- par contre, pour L. FRY, le rapport est direct et le régime sans gluten améliore à la fois l'atteinte intestinale et l'état cutané en permettant soit la suspension, soit la diminution de la dose de diaminophénylsulfone (15, 17, 40, 61).

Nous devons donc exposer les arguments de chaque partie.

J. MARKS et S. SHUSTER (30) étudient 30 malades atteints de dermatite herpétiforme, dont les deux-tiers présentent une muqueuse jéjunale anormale :

36 % ont une muqueuse plate,

30 % une muqueuse avec circonvolutions.

Ils soumettent 18 malades au régime sans gluten après avoir fixé la dose de diaminophénylsulfone, comportant un effet suspensif sur les manifestations cutanées. Ils ne précisent cependant pas la durée du traitement par régime sans gluten, ce qui n'est pas sans importance comme nous le verrons plus loin. Les résultats obtenus sont les suivants :

- sur le plan histologique : chez 13 malades sur 14 qui présentaient une muqueuse plate ou avec circonvolutions, les images microscopiques s'améliorent sous régime sans gluten ;
- sur le plan cutané : l'éruption n'est point affectée ; cependant, il ne faut oublier que les patients étaient soumis à un traitement à visée cutanée en même temps qu'au régime sans gluten ; même s'il y avait action sur l'éruption, il

aurait été difficile de l'attribuer uniquement au régime ;

- sur le plan thérapeutique : la dose minima efficace de diaminophénylsulfone n'est pas modifiée par le régime sans gluten chez 10 malades présentant une entéropathie et chez 4 n'en présentant pas.

La réintroduction du gluten chez 3 malades provoque de nouveau des altérations jéjunales, ce qui prouve que l'entéropathie est dûe au gluten.

Chez tous les malades explorés, avec ou sans entéropathie, l'éruption réapparait dès l'arrêt du diaminophénylsulfone, alors que le régime sans gluten est maintenu. Ce résultat a plus de signification que la constatation rapportée ci-dessus sur l'état stationnaire de l'éruption lorsque les malades sont soumis à double effet, puisqu'alors l'éruption est controlée par le diaminophénylsulfone.

Ces constatations conduisent J. MARKS et S. SHUSTER à une double interprétation :

- l'éruption n'est pas dûe à l'entéropathie car en plus des résultats thérapeutiques qui infirment cette hypothèse, un tiers des malades atteints de dermatite herpétiforme ne présentent pas d'entéropathie ;

- comme le régime sans gluten n'affecte point l'éruption et n'influe pas sur la dose minima de diaminophénylsulfone nécessaire à contrôler celle-ci chez les malades indemnes de toute entéropathie, la possibilité que la sensibilité au gluten puisse affecter la peau et non l'intestin peut être exclue ; donc l'éruption n'est pas dûe à la sensibilité au gluten.

Ainsi, à la lumière de leurs recherches, J. MARKS et S. SHUSTER sont autorisés à admettre que la relation entre l'entéropathie et l'éruption bulleuse est indirecte, puisque chez les malades dont l'entéropathie est améliorée par le régime sans gluten le traitement de l'éruption reste nécessaire. Bien que l'entéropathie soit contrôlée effectivement par le régime sans gluten, ils considèrent qu'il n'y a pas de sensibilité cutanée au gluten.

Parallèlement à J. MARKS et S. SHUSTER, J. R. BROW et coll. (7) rapportent l'étude qu'ils ont menée sur 6 malades atteints de dermatite herpétiforme avec muqueuse jéjunale plate. Les 6 sont soumis à un régime sans gluten strict : l'architecture villositaire s'améliore chez tous, et de façon plus frappante au-delà de la jonction duodéno-jéjunale ; chez 3, on constate une diminution franche de l'excrétion fécale des graisses ; 3 de ces sujets prennent du poids. J. R. BROW n'a pas étudié l'effet du régime sans gluten sur l'éruption, mais son interprétation sur ce point rejoint celle de J. MARKS et S. SHUSTER, puisqu'il écrit : "La pathogénie des lésions intestinales dans la dermatite herpétiforme est obscure. Apparemment, les lésions intestinales ne sont pas influencées par les drogues utilisées pour les désordres cutanés". Dans ce cas précis, on parle plutôt de l'influence du traitement cutané sur les lésions intestinales. Puisque celles-ci ne sont pas influencées, cela revient à dire qu'il n'y a pas de rapport direct entre elles et l'atteinte cutanée.

L. FRY, R.M.H. MAC MINN, J.D. COWAN et A.V. HOFFBRAND (17)

étudient des malades avec dermatite herpétiforme après une année de régime sans gluten et, ensuite, après 3 mois de réintroduction du gluten. Ils confirment histologiquement le diagnostic dans chaque cas par biopsie cutanée et les lésions du tégument sont contrôlées par le diaminophenylsulfone avant le début du régime sans gluten. L'anciennté de l'atteinte cutanée varie entre 1 an 1/2 et 22 ans. Le diaminophénylsulfone est donné pendant un temps allant de 3 mois à 10 ans. Un des malades est soumis au régime sans gluten durant 6 mois au lieu d'une année. Aucun traitement en dehors du diaminophénylsulfone n'est instauré durant cette période. Tous les patients rechutent avant le début du régime, à l'arrêt du traitement à fin cutanée. La drogue est alors réintroduite à des doses suspensives. Des biopsies de l'intestin grêle sont pratiquées ainsi que la mesure des taux d'excrétion des graisses.

Tous les malades sauf 1, sont améliorés par le régime sans gluten ; les doses de diaminophénylsulfone nécessaires peuvent être abaissées et 3 patients purent se passer du médicament après une année.

A la réintroduction du gluten, l'état de ces malades nécessite à nouveau du diaminophénylsulfone et, dans 2 cas, à des doses supérieures.

Les altérations de la muqueuse de l'intestin grêle s'améliorent sous le régime sans gluten chez tous les malades sauf 1, et réapparaissent à la réintroduction du gluten. La profondeur des cryptes diminue sous le régime, alors que la hauteur des villosités et la surface épithéliale augmentent. L'excrétion fécale des graisses chute avec le régime chez tous les malades et augmente à la réintroduction du gluten, sans toutefois jamais atteindre le taux antérieur régime.

L'anémie présente chez 2 malades disparaît après le régime. Les folates augmentent durant le régime, ainsi que le taux de vitamine B 12 qui redevient normal. Par conséquent, le régime sans gluten institué pendant un temps assez long influence les manifestations cutanées de la dermatite herpétiforme, tout en corrigeant les troubles carentiels dus à la malabsorption. La dermatite herpétiforme est dans quelques cas due à la sensibilité au gluten. L'amélioration de la structure et des fonctions de l'intestin grêle est nécessaire pour contrôler les manifestations cutanées. C'est ce qui explique le temps considérable requis pour obtenir ce résultat.

Le fait que dans certains cas, la dose nécessaire de diaminophénylsulfone est, après réintroduction du gluten, supérieure à la dose antérieure, montre une certaine sensibilité accrue au gluten à la suite de la prériode du régime.

Les travaux de ces auteurs donnent donc à penser que chez un certain nombre de malades l'état cutané est influencé de près par la présence ou l'absence du gluten dans l'alimentation et qu'il existe un rapport direct entre l'atteinte intestinale et les manifestations cutanées. Le fait que dans quelques cas les lésions cutanées ne s'améliorent pas sous régime sans gluten ne doit pas obvier au fait que ce régime est bénéfique chez tous les autres malades. Mais il demeure que l'amélioration cutanée en réponse au régime sans gluten peut prendre un temps considérable (15).

L. FRY pense, à la décharge des autres chercheurs, que s'ils n'ont pas observé d'amélioration cutanée sous régime sans gluten, ceci peut être dû essentiellement à deux causes :

- la durée du régime : le régime doit être suffisament long ;
- l'inobservation du régime par le malade : il est trés difficile de contrôler le régime surtout si celui-ci dure longtemps.

Revenant sur ce sujet, L. FRY et coll. (14) confirment leur interprétation première, à savoir que l'entéropathie de la dermatite herpétiforme est dûe à la sensibilité au gluten et que les lésions cutanées sont en rapport avec l'entéropathie.

R. MARKS (40) soumet au régime sans gluten, pendant une année, 21 sujets atteints de dermatite herpétiforme contrôlée par l'administration de diaminophénylsulfone et constate les résultats suivants : la plupart des malades qui présentent une maladie céoliaque de l'adulte sont améliorés cliniquement par le régime sans gluten ; la lésion de la muqueuse jéjunale obéit également au traitement, mais l'amélioration est incomplète ; chez 5 malades, la diarrhée régresse ; cependant, et ceci est important, quelques patients ne sont point améliorés par le régime sans gluten. Ainsi, l'amélioration de l'état intestinale survient après régime sans gluten, comme au cours de la maladie coeliaque. Dans leur ensemble, ces résultats sont en concordence avec ceux qu'ont obtenus L. FRY (1968) et S. SHUSTER (1968).

L. FRY a noté une diminution de la dépendance envers le diaminophénylsulfone chez nos malades après régime sans gluten. Ceci n'a pas été constaté par S. SHUSTER. L. FRY, de son côté, a rapporté que quelques malades atteints de dermatite herpétiforme nécessitaient moins de diaminophénylsulfone, et même que certains d'entre eux pouvaient s'en

passer.

Pour toutes ces raisons, on pourrait dire que l'état cutané est aidé, s'il n'est pas directement amélioré, par le régime sans gluten.

Cependant, nonobstant l'opposition entre les deux tendances dont nous venons d'exposer les arguments, on considère actuellement que les deux hypothèses sont défendables et qu'il existe quatre interprétations possibles du problème que soulève l'association : "éruption-malnutrition". S. SHUSTER et J. MARKS présentent ainsi ces quatre possibilités.

1° - Dans la première éventualité, la malabsorption cause l'éruption.

La biopsie jéjunale montre une atrophie complète de la muqueuse jéjunale. Il y a une bonne réponse au traitement par le régime sans gluten. Il n'a cependant pas été démontré à quoi était due l'éruption. De toute façon elle n'est pas due directement au gluten.

2° - Dans la deuxième éventualité, on retrouve la "dermato-

génic enteropathy" qui diffère complètement des autres formes de malabsorption associée aux maladies cutanées en ce fait qu'elle est due à l'éruption et à celle seule (32).

J. MARKS et S. SHUSTER (32) ont étudié 100 malades atteints d'une éruption : la plupart d'eczéma ou de psoriasis dont 59 avec lésions peu étendues et 41 d'érythrodermie. Ils n'ont relevé que 5 cas de diarrhée dont 2 de longue évolution et 5 cas de chute pondérale. Cependant, les investigations complémentaires ont révélé l'existence chez 34 de stéatorrhée, plus fréquente et plus importante chez les sujets atteints d'érythrodermie. Et même, les auteurs ont suivi un malade atteint de maladie coeliaque, chez lequel une "dermatogenic enteropathy" s'est développée sous régime sans gluten.

Sur le lot des 34 sujets chez lesquels une stéatorrhée a été découverte, 13 biopsies jéjunales ont été pratiquées sur 13 malades. Leur étude autorise à conclure qu'il n'y a pas d'anomalie spécifique (32) et qu'il n'existe pas de relation entre le taux de la stéatorrhée et le degré d'atteinte de la muqueuse jéjunale (57). En ce qui concerne le degré de l'étrophie villositaire, la "dermatogenic enteropathy" ressemble à la sprue plutôt qu'au syndrome coeliaque (57).

S. SHUSTER montre que la stéatorrhée répond au traitement cutané et il juge que le régime sans gluten ne doit pas être instauré, car l'amélioration de l'éruption et de la malabsorption pourrait être attribuée à tort à ce régime. Il faut remarquer toutefois que FRIEDMAN et HARE (60), soumettant du régime sans gluten 4 cas d'eczéma associé à une malabsorption due à une anomalie jéjunale vérifiée par biopsie, ont obtenu une amélioration de l'état cutané parallèle à celle des

symptomes de malabsorption ; de même, avant eux, WELLS (60) avait rapporté le cas d'un malade porteur d'une dermatose chronique associée à un état de malabsorption dont les lésions cutanées furent améliorées par le régime sans gluten. Mais S. SHUSTER et J. MARKS ne sont pas en accord avec de tels faits, puisque pour eux le traitement à visée cutanée guérit la stéatorrhée et le test thérapeutique par le régime sans gluten n'atteste pas de façon certaine la sensibilité des dermatoses au gluten (57).

3° - Dans la troisième éventualité, les lésions cutanées et instestinales ont une étiologie commune. Cette situation est réalisée dans les collagénoses, type sclérodermie ou périartérite noueuse. On ne dispose en ce cas que de traitements palliatifs.

4° - La quatrième éventualité, est figurée par la maladie de Dühring-Brocq.

- Chez les deux-tiers des sujets atteints de maladie de Dühring-Brocq dans sa forme herpétique, on constate l'existence de désordres intestinaux graves, avec, à l'examen histologique, altération de la muqueuse jéjunale (9).
- L'entéropathie peut précéder de plusieurs mois ou années l'apparition de l'éruption (11, 22).
- Elle peut être provoquée par l'introduction du gluten dans

le régime.

- Cette atteinte intestinale n'est pas toujours accompagnée de signes cliniques de maladie coeliaque.
- Elle est améliorée par un régime sans gluten (17 et 30).
- Des examens pratiqués sur des parents immédiats de malades atteints de dermatite herpétiforme ont montré qu'existent chez eux, avec une fréquence significative, des atteintes jéjunales. L'éventualité d'un facteur d'ordre génétique a donc été envisagée (33, 34, 54).
- L'entéropathie peut avoir les mêmes complications que la maladie coeliaque, type lymphome malin (18).
- On a rapporté un cas d'association de dermatite herpétiforme à une recto-colite ulcéro-hémorragique qui avait été diagnostiquée 2 années auparavant (25).
- De toute façon le rapport qui existe entre la maladie de Dühring-Brocq et l'atteinte intestinale est indirect (30,34).

Au terme de cette étude schématique du problème posé par l'association d'altérations jéjunales à la maladie de Dühring-Brocq, nous croyons utile de fournir à titre d'exemple quelques observations-types relevées dans la littérature médicale.

La première observation concerne un malade atteint de Dühring-Brocq avec altération jéjunale à la biopsie.

OBSERVATION N° 1

(observation rapportée par DUPUY R., GUILAINE J., POTET F. et VALLIN J. (9).

M. F... Jacques, 31 ans, est atteint d'une dermatose depuis 10 ans. En 1960, apparition d'une dermite eczématiforme, prurigineuse, d'un creux poplité, rebelle à tout topique et qui s'étend progressevement à tout le corps. En 1962, on pratique une biopsie qui confirme le diagnostic de maladie de Dühring, suspectée cliniquement.

Le malade est mis alors au Sultirène (3cp/j) et l'éruption disparaît rapidement. Le médicament est poursuivi pendant plusieurs mois, à la même posologie car tout abaissement de la dose entraine une rechute. Le Sultirène est remplacé avec succès par le Dagénan mais une tentative de relai par les cor-

ticoïdes échoue. On soumet le malade à 150 mg de Disulone dont l'action suspensive est excellente à cette dose. Il y a une bonne tolérance hématologique du médicament. Entre 1966 et 1972, plusieurs tentatives d'interruption ou de diminution du médicament se sont soldées par des échecs.

On hospitalise le malade en 1971 pour bilan intestinal.

L'arrêt du Disulone entraine en 48 heures l'apparition des placards microbulleux. Le poids, le volume et l'aspect des selles sont normaux. Mais on note toutefois, dans les antécédents du malade l'existence d'une diarrhée sévère à l'âge de 2 mois et d'une diarrhée sévère peu avant l'apparition des lésions cutanées. Cette diarrhée a duré 2 mois et a entrainé un amaigrissement de 12 Kg.

Les examens de routine sont normaux.

La recherche d'anticorps circulant anti-épiderme par immuno-fluorescence est négative.

La biopsie jéjunale montre une disparition complète des villosités.

A l'immuno-électrophorèse : diminution modérée des IgA et des IgM.

L'étude par fluorescence des immunoglobulines au niveau de l'intestin, montre une modification importante du rapport $\frac{IgA}{IgM}$.

IgA 40 % au lieu de 84,2 %

IgM 26,7 % au lieu de 3,6 %

La recherche d'anticorps anti-muscle lisse, anti-estomac et anti-thyroïde est négative.

Différents points méritent d'être consignés à propos de cette observation :

- Le diagnostic de maladie de Dühring-Brocq n'est établi que 2 ans après le début de l'éruption.

- Le traitement par les sulfamides entraîne une disparition de l'éruption.

- Toute tentative d'arrêt du traitement provoque une rechute.

- Le relai par les corticoïdes échoue.

- Le diagnostic d'atteinte jéjunale n'est fait que 10 ans plus tard parcequ'il n'y avait aucun signe d'appel vers la sphère digestive depuis le début de l'affection. Cependant l'interrogatoire révèle des antécédents digestifs à l'âge de 2 mois et 2 mois avant l'apparition de l'éruption, ce dernier épisode diarrhéique s'étant accompagné d'une chute pondérale notable.

Il faut donc, devant toute dermatose type Dühring-Brocq, rechercher des signes directs ou indirects de malabsorption, qu'ils soient antérieurs ou contemporain de l'affection cutanée.

Les 2 observations suivantes sont intéressantes en raison de l'apparition des signes digestifs plusieurs mois ou plusieurs années avant l'apparition des signes cutanés. Ceci évidemment a entraîné des erreurs de diagnostic.

OBSERVATION N° 2

(observation rapportée par FRASER N.G., FERGUSON A. and MURRAY D. (11).).

Malade, agée de 52 ans, admise pour la 1ère fois en 1956, au Glasgow Royal Infirmary, pour anémie non étiquetée. La malade se plaignait d'asthénie et de dyspnée d'effort. Il n'y avait à cette date aucun symptome digestif. La patiente avait été traitée par l'acide folique avant son admission.

Examens complémentaires :

Hb 79 %, GR 3 320 000, GB 8 400 ; réticulocytes 1,2% plaquettes 300 à 500 000.

Anisocytose, légère macrocytose.

Ponction sternale : érythropoièse normoblastique.

Vit. B 12:50 microg /100 ml. Serumalbumine : 3,6 g/100 ml. Test de tolérance au glucose : courbe plate. Absorption des graisses à 89 %.

Le traitement par la Vit. B 12 en IM à raison 1.000 gamma est institué sans succès. Au vu de l'aug-

mentation de l'excrétion fécale des graisses, le diagnostic de stéatorrhée idiopathique est posé, et un régime sans gluten institué. Le régime est interrompu au bout de 3 mois.

En Juin 1958, la malabsorption des graisses est confirmée. L'anémie est toujours présente (Hb 79 %) et le régime sans gluten réinstauré ainsi que [illegible] l'acide folique à raison de 10 mg par jour et per os. Le régime est de nouveau interrompu à la demande de la patiente.

En Juin 1964 la malade est envoyée dans un service de dermatologie pour une éruption prurigineuse, érythémato-papuleuse, au niveau des membres supérieurs et des genoux. Aucun diagnostic n'est posé et les lésions cutanées sont calmées par une pommade à la bétaméthasone. Cependant, plusieurs mois plus tard l'éruption réapparaît. Le diagnostic de dermatite herpétiforme est posé en 1967 et confirmé histologiquement.

La biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire partielle.

L'excrétion fécale des graisses après 5 jours de collecte montre un taux de 10,5 g par jour. L'excrétion de xylose est de 1,3 g pour 5 g. Le taux d'IgM est bas (38 mg/100 ml).

La malade est soumise au diaminophénylsulfone et

l'éruption est jugulée à la dose de 50 à 100 mg par jour.

On remarquera dans ce cas que le premier signe d'appel est l'anémie, due probablement à une malabsorption infraclinique. La dyspnée et l'asthénie sont probablement dues à l'anémie. Celle-ci est confirmée biologiquement. Le traitement par l'acide folique et la Vit. B 12 se révèle inopérant.

Deux ans plus tard, l'anémie est toujours présente et le diagnostic de malabsorption est confirmé biologiquement. Un régime sans gluten est instauré mais est interrompu par la malade. A cette date il n'est pas fait de biopsie jéjunale.

Six ans après que le diagnostic de malabsorption eut été établi, apparaît une éruption. Mais le diagnostic de dermatite herpétiforme ne fût fait 3 ans plus tard.

Cette observation illustre la notion que la maladie de Dühring-Brocq peut être précédée de plusieurs années par la malabsorption ou par les désordres que celle-ci crée.

OBSERVATION N° 3

(observation rapportée par FRASER N.G., FERGUSON A. and MURRAY D. (11)).

Malade agé de 57 ans, admis pour la première fois au Glasgow Royal Infirmary, en 1965, pour chute pon-

dérale de 18,1 Kg en 16 mois, avec une diarrhée chronique depuis 7 mois (plus de 12 selles/jour). L'examen révèle : une hypothermie, une langue rouge et lisse, un érythème palmaire accusé et une perte de poids évidente. La tension artérielle est de 10/7.

Examens complémentaires :

Hb : 9 g/100 ml ; hématocrite 29 % ; VS : 60 mm à la 1ère heure ; anisocytose, macrocytose, cellules cibles.

Moëlle osseuse : mégaloblastose.

Vit. B 12 : moins de 10 gamma/100ml ; test de SCHILLING : 0,5 % de la dose excrétée dans les urines de 24 heures. Fer sérique : 40 gamma pour 100 ml. Kaliémie 3,3 mEq/l ; serumalbumine : 3,1 g par 100 ml ; calcémie : 2,5 mEq/l.

L'excrétion de xylose est de 0,77 g %/5 g. La biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire partielle.

Le diagnostic de maladie coeliaque de l'adulte est posé. Le traitement initialement institué comporte : Vit. B 12, Acide folique, Vit. D, calcium et surtout régime sans gluten. Un an plus tard, augmentation pondérale de 19 kg : le régime sans gluten ainsi que l'acide folique, le fer et la Vit B 12 sont maintenus.

En février 1968, apparaît une éruption prurigineuse touchant surtout le cuir chevelu, l'abdomen, le creux poplité, les coudes.
La biopsie cutanée confirme le diagnostic clinique de dermatite herpétiforme.
Une biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire partielle.
L'éruption cutanée est jugulée de façon satisfaisante par 50 mg de diaminophénylsulfone/jour.

Cette deuxième observation fait état de signes directs et importants de malabsorption. Mais il a fallu attendre 3 ans pour voir apparaître la dermatose. Cependant, le régime sans gluten améliora considérablement le malade au bout d'une année puisque celui-ci retrouva son poids initial. Mais l'auteur ne nous dit pas si, au moment où il traita l'atteinte cutanée, le malade était encore sous régime sans gluten. Nous sommes porté à le croire car la dose nécessaire de diaminophénylsulfone est relativement faible. Ilest établi içi que l'entéropathie est dûe à la sensibilité au gluten, comme en témoigne la bonne réponse au traitement, mais après un temps suffisanent long comme le préconisait L. FRY.

La quatrième observation relate une association peu commune entre dermatite herpétiforme et recto-colite ulcéro-hémorragique, où

l'atteinte jéjunale est discrète.

OBSERVATION N° 4

(observation rapportée par LAUGIER P., DRUSCO M., Mme HUNZIKER N., et TISSOT M.L. (25)).

B. Anne-Marie, 17 ans est hospitalisée en décembre 1971 pour une affection cutanée qui a débuté un an auparavant et a évolué par poussées subintrantes malgré divers traitements, y compris la corticothérapie. A l'admission, état subfébrile et anémie, avec lésions cutanées érythémateuses. Le lendemain de l'admission, apparition d'éléments bulleux qui font évoquer le diagnostic de dermatite herpétiforme, confirmé par l'histologie de la bulle et par l'éosinophilie du liquide de bulle et du sang. Absence d'anticorps anti-membrane basale.
Le diagnostic de recto-colite hémorragique a été porté deux ans auparavant, mais l'on constate aussi que depuis cette date, le lait provoque une recrudescence de la diarrhée.

Des investigations sont entreprises à la recherche d'une atteinte intestinale. L'examen d'une biopsie fait apparaître un aspect digité de la muqueuse jéjunale, des villosités de hauteurs inégales. Les

tests l'absorption montrent une courbe normale pour le glucose-galactose, une courbe plate pour le lactose et le tréhalose. Taux élevé d'anticorps anti-alpha lactalbumine et gliadine. L'élimination du D-Xylose est normale. Le test de SCHILLING est normal. Le taux des graisses fécales est normal. On ne peut déceler d'intolérance au gluten.

Après avoir corrigé l'anémie (fer et 3 transfusions), on supprime de l'alimentation de la patiente le lait et les aliments pouvant contenir du tréhalose et on administre 4 g de salazopyrine par jour. Le résultat est favorable tant sur l'état général, qui s'est rapidement amélioré, que sur les éléments cutanés avec disparition en quelques jours de toutes les formations bulleuses.

La diminution de la dose de salazopyrine (2g au lieu de 4g) entraîne, 2 mois plus tard, une légère récidive des lésions cutanées. Il y a toujours quelques anomalies du grêle et les tests au lactose et au tréhalose mettent encore en évidence un défaut d'absorption, mais moindre qu'avant le traitement.

De l'analyse des travaux qui ont été consacrés à l'étude des lésions jéjunales chez les sujets atteints de maladie de Dühring-Brocq, nous retiendrons les données ci-après.

1° - Des altérations jéjunales sont présentes chez les deux-tiers des patients chez lesquels évolue la dermatite herpétiforme. Jusqu'à ces dernières années, ce fait avait échappé aux cliniciens en raison de la pauvreté des signes d'appel de la sphère digestive. C'est l'examen histologique de prélèvements de la muqueuse jéjunale, que certains dosages confirment, qui atteste les altérations intestinales. Cette biopsie, geste sans risques, doit désormais faire partie du bilan pathologique de tout malade atteint de dermatite herpétiforme.

2° - Les auteurs s'accordent sur le caractère de non-spécificité des lésions jéjunales qu'ils comparent indifféremment à celles qui se voient à l'occasion de la maladie coeliaque de l'adulte ou à celle de la sprue tropicale. Comme celles de ces deux affections, les altérations ainsi décelées s'aggravent ou s'améliorent selon que le régime alimentaire comporte ou ne comporte pas de gluten.

3° - La grande disparité dans le degré de l'atteinte jéjunale selon les cas rend compte de la nécessité de recourir à la biopsie chez certains malade afin d'obtenir la démonstration des anomalies.

4° - Selon certains auteurs, il existe une discordance entre le degré de l'atteinte jéjunale et les signes cliniques. Pour d'autres

par contre, les lésions les plus graves se retrouvent chez les malades les plus affectés.

5° - Il existe probablement un facteur génétique à la base de cette association, puisque l'on caractérise des altérations jéjunales chez sensiblement un tiers des parents immédiats, apparemment sains, de malades. On a également invoqué le rôle déterminant d'un processus immunologique et quelques études ont permis de retrouver la présence d'anti- corps anti-nucléaires et des modifications portant sur les IgM et IgA.

6° - Le désaccord entre les Ecoles porte sur la nature du rapport entre la dermatite herpétiforme et les altérations jéjunales. Ce rapport est-il direct ou indirect ? Des faits appuient l'une et l'autre thèses, ce qui est troublant puisque les différents auteurs bien qu'ayant utilisé les mêmes moyens thérapeutiques, en arrivent à des résultats discordants.
Si personne ne conteste l'action favorable des produits sulfonés et de sulfamides sur l'éruption cutanée et celle du régime sans gluten sur l'atteinte jéjunale, par contre l'effet du régime sans gluten sur la dermatose n'est admis que par L. FRY et coll. et R. MARKS.
Le régime sans gluten améliore - t-il l'état cutané au point de permettre dans certains cas la suppression même de tout traitement visant à le corriger ? C'est en tout cas l'avis de L. FRY.

Sans doute convient-il de demeurer en instance, mais sans témoigner une réserve illégitime, au regard des faits rapportés. L'éventuelle association entre la dermatite polymorphe et l'altération du jéjunum pose des conditions d'étude difficiles et ce n'est que depuis bien peu d'années que l'on est conduit à soupçonner son existence. Il faudra un recul plus important et des études plus nombreuses pour élucider le problème ainsi posé. Du reste, attester la réalité d'une corrélation demande toujours de la prudence. En outre il faut reconnaître que la démonstration à obtenir se heurte à deux obstables.

Le premier est que, comme le montrent les faits rapportés par L. FRY, il faut, pour obtenir un résultat soumettre les malades à un régime sans gluten de longue durée : pendant un an pour quelques-uns. Et malgré cela, les effets favorables ne sont pas acquis chez tous. En cette matière, on ne peut être assuré de la constante persévérance d'un patient, surtout lorsque ces privations ne comportent apparemment pas de contre-partie.

Le deuxième obstacle paraît beaucoup plus difficile à contourner. Etant donné l'astreinte invalidante qu'inflige la dermatite herpétiforme et la longueur du délai avant lequel on ne peut espérer un effet heureux du régime sans gluten, on concoit que les auteurs ne se soient pas abstenus de traiter les lésions cutanées. Ils ont donc tous administré à leurs malades, parallèlement au régime, une dose quotidienne de sulfones ou de sulfamides comportant une action suspensive

sur les manifestations de la dermatite, ce point ayant été pour chacun préalablement déterminé. Mais dans une expérience à l'occasion de laquelle le critère de jugement est d'ordre thérapeutique, à savoir l'effet d'un régime à la fois sur des altérations jéjunales et sur des lésions cutanées, à partir du moment où ces dernières sont blanchies par ailleurs, on perd, en fait, la possibilité de juger.

En méthode pure, il faudrait, en se basant sur les résultats obtenus par L. FRY, étudier les malades en questions en les répartissant en 3 groupes :

- le premier groupe serait celui des malades recevant un traitement à seule visée cutanée ;

- le deuxième réunirait les patients uniquement soumis au régime sans gluten ;

- dans le troisième serait instauré un traitement à double visée, cutanée et intestinale.

Le contrôle serait établi pendant le temps nécessaire. La comparaison des résultats obtenus comporterait une signification certaine. Elle permettrait d'établir s'il existe ou non un lien de dépendance entre l'atteinte cutanée et l'atteinte jéjunale. Et si ce lien s'atteste, le sens de cette dépendance : maladie cutanée provoquée par la maladie intestinale ou maladie intestinale déterminée par la maladie cutanée.

Mais peut-être ce plan ne demeure - t-il que théorique, en présence de malades dont la dermatite exige d'être traitée.

B I B L I O G R A P H I E

1 - BACCAREDDA-ROY A. et CROVATO F. : Tryptophane et sérotonine dans la pathogénèse d'une dermatose rare de malabsorption. MINERVA DERM., 1966, 41, 9, 283 - 285.

2 - BENDL B.J. and WILLIAMS P.B. : Histopathological changes in the jejunal mucosa in dermatitis herpetiformis. CANADA M.A.J., 1968, 98, 12, 575 - 577.

3 - BERG N.D., DAHLQUIST A., LINBERG T. and al : Gastrointestinal dysfunction in dermatitis herpetiformis. ACTA DERMATO-VENEROLOGICA, 1970, 50, 1, 42 - 48.

4 - BERMAN H. et CERF M. : La biopsie perorale de la muqueuse de l'intestin grêle. GAZETTE DES HOPITAUX, 1972, 14 - 15.

5 - BLANCHET Ph. : Contribution à l'étude des manifestations cutanées du syndrome carcinoidien. THESE PARIS 1971.

6 - BUCUR G. : Implications of the intestinal malabsorption syndrome in the pathology of the skin. DERM. VENER., 1967, 12, 4, 355 - 362.

7 - BROW J.R., PARKER F., WEINSTEIN W.H. and RUBIN C.E. : Small intestinal mucosa in dermatitis herpetiformis. GASTROENT, 1971, 60, 355 - 369.

8 - DUMITRIU R., POROJAN L., BUCUR G. and GRAMBAZU D. : Digestive disturbances in allergodermias. DERM. VENER., 1967, 12, 4, 305 - 316.

9 - DUPUY R., GUILAINE J., POTET F. et VALLIN J. : Dermatite herpétiforme et atrophie villositaire du grêle. AN. DERM. et SYPH., 1971, 98, 4, 414 - 419.

10 - FRASER N. G., MURRAY D. and ALEXANDER J.O. : Structure and function of the small intestine in dermatitis herpetiformis. BRIT. JOURN. DERM., 1967, 79, 10, 509 - 518.

11 - FRASER N. G., FERDUSON A. and MURRAY D. : Dermatitis herpetiformis in two patients with idiopatic steatorrhea. BRIT. MED. JOURN.,1968, 4, 5622, 30 - 31.

12 - FRIEDMAN M. and HARE P. J. : Gluten sensitive enteropathy and eczema. LANCET, 1965, 1, 7384, 521 - 524.

13 - FRITZPATRICK Th. : Hypogammaglobulinémie avec granulones, syndrome de malabsorption. ARCH. OF DERM., 1963, 88, 3, 351 - 353.

14 - FRY L., Mac MINN R.M.H., COWAN J.D. and HOFFBRAND A.V. : Effect of gluten free diet on dermatological, intestinal and haematological manifestations of dermatitis herpetiformis. LANCET, 1968, 1, 557 - 561.

15 - FRY L. et al : Malabsorption and the skin. BRIT. MED. JOURN., 1968, 4, 702 - 703.

16 - FRY L., KEIR P., R.M.H. Mac MINN, COWAN J.D. and HOFFBRAND A.V. : Small intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. LANCET, 1967, 2, 7519, 729 - 733.

17 - FRY L., R.M.H. Mac MINN, COWAN J.D. and HOFFBRAND A.V. : Gluten free diet and reintroduction of gluten in dermatitis herpetiformis. ARCH. DERM., 1969, 100, 129 - 135.

18 - GJONE E. and NORDUY A. : Dermatitis herpetiformis, steatorrhea and malignancy. BRIT. MED. JOUR., 1970, 610.

19 - HORNBOSTEL H. et al. : Disease relations between the skin and the intestinal tract. INTERNIST 1963, 4, 485 - 494.

20 - JAKUBOWICZ K. et al. : Significance intestinal absorption disorders in the pathogenesis of skin diseases. PRZEGL. DERM., 1969, 56, 91 - 96.

21 - JOHNSON D.P. and ALPERT M.E. : Dermatitis herpetiformis : A disease associated with intestinal malabsorption. AMER.J. GASTROENT, 1971, 55, 1, 21 - 32.

22 - KLAJMAN A., STEINER Z. and FEUERMAN A.W. : A case of dermatitis herpetiformis with malabsorption syndrome. HAREFUAH, 1969, 76, 7, 282 - 283.

23 - KENDRICK - DORAN C., EVERETT M.A. and WELSH J.D. : The D-Xylose tolerance test in patients with gluten sensitive enteropathy and generalized dermatitis. ARCH. DERM., 1966, 94, 5, 574 - 576.

24 - KOZLOWSKI J. et al. : Skin disorders caused by intestinal malabsorption. PRZEGL. DERM., 1966, 53, 467 - 474.

25 - LAUGIER P., DRUSCO M., Mme HUNZIKER N. et TISSOT M.L. : Dermatite herpetiforme de Dühring-associée à une rectocolite hemorragique. BULL. SOC. FR. DERM. SYPH., 1972, 79, 3, 267.

26 - LIFSHITZ F. et al. : Intestinal disaccharidase deficiences in gluten sensitive enteropathy. AMER. J. DIG. DIS., 1965, 10, 47 - 57.

27 - LORENZEN J. and al. : Gluten sensitive enteropathy and eczema. LANCET., 1965, 1, 766.

28 - LYELL A. : Dermatitis herpetiformis enteropathy. BRIT. JOUR. DERM. 1969, 81, 3, 228 - 229.

29 - MARKS J. and SHUSTER S. : Small intestinal mucosa in pemphigoid and subcorneal pustular dermatosis. ARCH. OF. DERM., 1969, 100, 136 - 140.

30 - MARKS J. and SHUSTER S. : Dermatitis herpetiformis : role of gluten. ARCH. OF DERM., 1970, 101, 452 - 457.

31 - MARKS J. and SHUSTER S. : Small intestinal mucosal abnormalities in various diseases. Fact of fancy ? GUT., 1970, 11, 281 - 291.

32 - MARKS J. and SHUSTER S. : Dermatogenic enteropathy. GUT., 1970, 11, 292 - 298.

33 - MARKS J., BIRKETT D., SHUSTER S. and ROBERTS D.F. : Small intestinal mucosal abnormalities in relatives of patients with dermatitis herpetiformis. GUT., 1970, 11, 493 - 497.

34 - MARKS J. et SHUSTER S. : Quelques aspects dermatologiques des maladies de l'intestin grêle. SOC. FR. DERM et SYPH., 1970, 77, 685 - 690.

35 - MARKS J., SHUSTER S. : Malabsorption intestinale et atrophie du grêle au cours des dermatoses etendues. SEM. HOP. PARIS., 1971, 47, 7, 468.

36 - MARKS J. : Malabsorption intestinale et peau. NOUVELLE PRESSE MEDICALE. 27 MAI 1972, 480, 18.

37 - MARKS J.M., WYATT E.H. and SHUSTER S. : Dermatitis herpetiformis and its enteropathy. EXCERPTA., 1972, 590 (XIV. INT. CONG. OF DERM).

38 - MARKS R., WHITTLE M.W., BEARD R.J., ROBERTSON W.B. and GOLD S.C.: Small bowell abnormalities in dermatitis herpetiformis. BRIT. MED. JOURN., 1968, 1, 5591, 552 - 555.

39 - MARKS R. : Dermatitis herpetiformis and the gastro intestinal tract. TR. St JOHN'S HOSP. DERM. SOC., 1968, 54, 141 - 147.

40 - MARKS R. et WHITTLE M.W. : Results of treatment of dermatitis herpetiformis with a gluten free diet after one year. BRIT. MED. JOURN., 1969, 5686, 772 - 775.

41 - MAXIMILIAN V. et al. : The theoritical and practical importance of biopsy of the intestinal mucosa. STUD. CERCET. MED. INTER., 1965, 6, 3, 14.

42 - MEENAN F.O.C. et CAHALANE F. : Bullous pemphigoïde of childhood and coeliac disease. BRIT. JOURN. OF DERM., 1969, 81, 777 - 779.

43 - MOSS A.J. et al. : Gluten sensitive enteropathy with osteomalacia but without steatorrhea. NEW ENGL. J. MED.,1965, 272, 825 - 830.

44 - NURNBERGER F. : Skin and gastro intestinal tract. Z. HAUT-GESCHL K.R., 1971, 46, 19, 595 - 601.

45 - OWENS D.W. : The skin and the gut. AMER J. GASTRO ENT., 1971, 55, 3, 237 - 248.

46 - PERRY H.D. : Cutaneous manifestations of gastro intestinal disease. POSTGRAD MED., 1967, 41, 5, 501 - 508.

47 - POCK-STEEN O.Ch. et NIORDSON A.M. : Sensibilité au lait dans la maladie de Dühring. BRIT. JOURN. OF DERM., 1970, 83, 6, 614 - 619.

48 - PREGER L., MAIBACH H.I. and OSBORNE R.B. : On the question of psoriatic enteropathy. ARCH. OF DERM., 1970, 102, 2, 151 - 153.

49 - ROOK A.J., LACHAPELLE J.M. : Les manifestations cutanées des états de malabsorption. ARCH. BELGES DE DERM., 1967, 23, 3, 267-279.

50 - ROZSIVALOVA V. and KOMARKOVA O. : Malabsorption syndrome and bullous dermatose. HAUTARZT., 1970, 21, 8, 369 - 371.

51 - SCHAPOSNICK F., ECHEVERRIA R., LAGUENS R. and al. : La enteropatia de la dermatitis herpetiformis. REV. CLIN. ESP., 1968, 111, 4, 417 - 422.

52 - SCHEICHER - GOTTRON E. : A case of dermatosis in enteropathy. MED. WELT, 1965, 46, 2601, 2.

53 - SCHIRREN C. and KNORR G. : The relationships between dermatologic diseases and gastro intestinal disorders. MED. WELT, 1967, 35, 1988 - 1993.

54 - SEAH P.P., FRY L., HOFFBRAND A.V. and HOLBOROW E.J. : Tissues antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. LANCET, 1971, 1, 24, 834 - 836.

55 - SHATIN R. : Gluten and multiple selerosis. BRIT. MED. J., 1965, 5447, 1133 - 1134.

56 - SHUSTER S. and MARKS J. : Dermatogenic enteropathy. A new cause of steatorrhea. LANCET, 1965, 1, 7400, 1367 - 1368.

57 - SHUSTER S. : Dermatogenic enteropathy. NEW-YORK J. MED., 1968, 15, 3160 - 3165.

58 - SHUSTER S., WATSON A. J. and MARKS J. : Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. LANCET, 1968, 1, 1101 - 1106.

59 - SMEENK G. et HULSMANS H.A.M. : Dermatological and biochemical abnormalities in two patients with pellagroïd syndrome. DERMATOLOGICA, 1969, 138, 295 - 302.

60 - SOTER N. A. and FRITZPATRICK T. B. : Diet and the skin. PRACTITIONER, 1969, 202, 1207, 102 - 108.

61 - Van de STAAK W. J. B. M., Van TONGEREN J. H. M., SHILLINGS P. H.M. and DOOMERNIK L. : Dermatitis herpetiformis and pathological changes of the mucous membrane of the small intestine. DERMATOLOGICA, 1970, 140, 4, 231 - 241.

62 - WILSON H. : Skin lesions in ulcerative colitis. EXCERPTA, 1972, 641, (XIV INT. CONG. OF DERM.).

63 - WYATT E.H., MARKS J.M., SHUSTER S., ROBERTS D.F. and Mc DONALD J.: Observations on the genetics of dermatitis herpetiformis. EXCERPTA, 1972, 263, (XIV INT. CONG. OF DERM.).